

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 33 10 263 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 33 10 263.5  
㉑ Anmeldetag: 22. 3. 83  
㉒ Offenlegungstag: 27. 9. 84

㉓ Int. Cl. 3:  
B 01 D 13/00  
C 02 F 1/44  
A 61 M 1/03

DE 3310263 A 1

㉔ Anmelder:  
Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

㉕ Erfinder:  
Brunner, Gorig, Prof. Dr.med., 3000 Hannover, DE;  
Krick, Gerd, Dr.-Ing., 6380 Bad Homburg, DE;  
Mathieu, Bernd, Dr., 6683 Spiesen, DE

㉖ Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Verfahren zum Entfernen von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Flüssigkeit durch eine polymere Membran von der Reinigungsflüssigkeit getrennt ist und als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel eingesetzt wird. Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Abtrennung von lipophilen Schadstoffen aus dem Blut, die schwere komatöse Zustände verursachen.

KUHNEN & WACKER

3310263

PATENTANWALTSBÜRO

REGISTERED REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

FRESENIUS AG

6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE

R.-A. KUHNEN\*, DIPL.-ING.

W. LUDERSCHMIDT\*\*, DR., DIPL.-CHEM.

P.-A. WACKER\*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.

11 FR 0456 4/kub

Patentansprüche

1. Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, d a -  
5 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine Flüssigkeit einsetzt, die die abzutrennenden Stoffe besser löst als die wässrige Lösung.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine pharmakologisch unbedenkliche Reinigungsflüssigkeit einsetzt.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, d a - d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine in Wasser im wesentlichen

BÜRO 6370 OBERURSEL\*\*  
LINDENSTRASSE 10  
TEL. 06171/56849  
TELEX 4186343 real d

BÜRO 8050 FREISING\*  
SCHNEGGSTRASSE 3-5  
TEL. 08161/62091  
TELEX 526547 paw d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU  
LUDWIGSTRASSE 2  
TEL. 0851/36616

TELEGRAMMADRESSE PAWAMU — POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-002

- 1 nicht lösliche Flüssigkeit einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, da -  
durch gekennzeichnet, daß man als  
5 Reinigungsflüssigkeit hydrophobe organische Stoffe,  
höherkettige Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Isoparaffine,  
halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höher  
oxigenierte Kohlenwasserstoffe, Siliconöle, Öle tierischen  
und pflanzlichen Ursprungs, Naphtene und/oder  
10 Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 einsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, da durch gekennzeichnet,  
daß man stark raffinierte Mineralöle, Öle pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs,  
15 die stark hydriert sind, dimethylierte Silicone und/oder perhalogenierte Kohlenwasserstoffe einsetzt.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, da durch gekennzeichnet,  
daß man als Reinigungsflüssigkeit Baumwollsaatöl, Leinöl, Olivenöl, Rüböl,  
20 Sojabohnenöl, Speiseöl und/oder Paraffinöl einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, da durch gekennzeichnet,  
daß die Reinigungsflüssigkeit in gesättigter Form vorliegt.  
25
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, da durch gekennzeichnet,  
daß die Reinigungsflüssigkeiten eine Viskosität von 0,1 - 150,  
30 insbesondere 10 - 80 cSt aufweisen.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, da durch gekennzeichnet,  
daß man der Reinigungsflüssigkeit die Verunreinigungen abfangende  
35 Mittel zusetzt.

- 1 11. Verfahren nach Anspruch 10, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak abfan-  
g e n d e M i t t e l V e r b i n d u n g e n m i t e i n e r o d e r m e h r e r e n C a r -  
b o x y l g r u p p e n e i n s e t z t .
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak  
a b f a n g e n d e M i t t e l h ö h e r e F e t t s ä u r e n o d e r D i c a r b o n s ä u -  
r e n e i n s e t z t , d i e g g f . m i t e i n e r C a r b o x y l g r u p p e m i t  
10 G l y c e r i n v e r e s t e r t s i n d .
13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak ab-  
f a n g e n d e M i t t e l G l y c e r i n b e r n s t e i n s ä u r e e s t e r , O x a l -  
e s s i g s ä u r e u n d / o d e r Z i t r o n e n s ä u r e e i n s e t z t .
- 15 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 13, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die  
p o l y m e r e M e m b r a n v o n d e r z u r e i n i g e n d e n w ä s s r i g e n  
20 L ö s u n g o d e r d e r R e i n i g u n g s f l ü s s i g k e i t b e n e t z t w i r d ,  
w o b e i d i e P o r e n d e r M e m b r a n u n d g g f . d i e d e r a n d e r e n  
F l ü s s i g k e i t z u g e w a n d t e F l ä c h e d e r M e m b r a n v o n d e r b e -  
n e t z e n d e n F l ü s s i g k e i t b e n e t z t w e r d e n .
- 25 15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 14, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Polymeri-  
s a t e f ü r d i e M e m b r a n r e g e n e r i e r t e C e l l u l o s e , C e l l u -  
l o s e a c e t a t , P o l y v i n y l a l k o h o l , P o l y a c r y l s ä u r e s o w i e  
d e r e n E s t e r , P o l y a c r y l s ä u r e n i t r i l , P o l y ( a r o m a t i s c h e ) -  
30 a m i d e , P o l y c a r b o n a t , P o l y s u l f o n e , P o l y e t h e r , P o l y -  
e t h y l e n , P o l y p r o p y l e n , P o l y b u t e n e , P o l y u r e t h a n , P o l y -  
i s o b u t y l e n , P o l y s t y r o l , P o l y v i n y l e t h e r , P o l y v i n y l -  
e s t e r o d e r P T F E e i n s e t z t .
- 35 16. Verfahren nach Anspruch 1, 14 oder 15, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die polymere Mem-  
b r a n e i n e D i c k e v o n 1 - 5 0 0 , v o r z u g s w e i s e 5 - 3 0 0 ,  
i n s b e s o n d e r e 1 0 - 1 0 0  $\mu$ m a u f w e i s t .

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der  
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -  
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -  
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-  
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h  
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine  
10 polymere Membran (18, 48) in einer erste Behälterhäf-  
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)  
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,  
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine  
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste  
15 Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige  
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte  
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-  
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-  
stellt.
- 20 19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhäf-  
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen  
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 25 20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-  
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der  
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 30 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der  
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines  
Druckgefälles angeordnet ist.
- 35 22. Vörrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der  
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -  
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -  
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-  
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h  
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine  
10 polymere Membran (18, 48) in einer erste Behälterhälft-  
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)  
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,  
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine  
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste  
15 Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige  
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte  
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-  
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-  
stellt.  
20
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhälft-  
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen  
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.  
25
20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-  
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der  
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.  
30
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der  
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines  
Druckgefälles angeordnet ist.  
35
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

21.000

3310263

-5-

1 über eine Leitung (76) mit einem Drucksensor (74)  
verbunden und hierdurch steuerbar ist.

5

10

15

20

25

30

35

6

FRESENIUS AG  
6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE  
R.-A. KUHNEN\*, DIPL.-ING.  
W. LUDERSCHMIDT\*\*, DR., DIPL.-CHEM.  
P.-A. WACKER\*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.  
11 FR 0456 4/kub

### Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.
- 10 Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen, in Körperflüssigkeiten gelösten Schadstoffen, das extrakorporal durchgeführt werden kann.
- 15 Zahlreiche, für den menschlichen Organismus toxische Stoffe sind lipophiler Natur und können daher im wesentlichen nicht über die Niere ausgeschieden werden, sondern müssen in der Leber metabolisiert werden. Dabei werden sie häufig in ein wasserlösliches Produkt umgewandelt, das anschließend über die Niere ausgeschieden werden kann.
- 20

Dieser Metabolismus fällt jedoch aus, wenn es zu einem akuten Leberversagen kommt, beispielsweise durch eine



1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.  
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener  
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,  
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-  
5 funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich  
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich  
zum Tod des Patienten.

10 In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise  
Phenole, Mercaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-  
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch  
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im überwiegen-  
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-  
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in  
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind  
und über die Niere ausgeschieden werden können.

20 Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-  
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu  
machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben  
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-  
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-  
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr  
verzögert zuließen.

25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-  
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der  
Hämo-perfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver  
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei  
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-  
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich  
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut  
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im  
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die  
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr  
Nutzen.

1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.  
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener  
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,  
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-  
5 funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich  
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich  
zum Tod des Patienten.

10 In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise  
Phenole, Mercaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-  
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch  
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im überwiegen-  
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-  
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in  
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind  
und über die Niere ausgeschieden werden können.

20 Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-  
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu  
machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben  
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-  
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-  
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr  
verzögert zuließen.

25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-  
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der  
Hämo-perfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver  
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei  
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-  
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich  
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut  
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im  
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die  
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr  
Nutzen.

1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodyalyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der  
einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere  
Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.  
5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen  
beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten  
diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen  
Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl.  
durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung  
10 abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige  
Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierte,  
lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran  
in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen  
nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden  
15 Eigenschaften besitzt.

Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst  
werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird,  
die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.  
20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück,  
so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor  
(vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen,  
um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen,  
beispielsweise Lebertoxine, zu entfernen. Dabei wird  
durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran  
zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungslösung  
30 angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion,  
deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen  
enthält, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran  
gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise  
aus einem nicht in Wasser löslichen, die  
35 lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel,  
beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u.  
dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer



CULLENS & CO.

— Patent & Trade Mark Attorneys —

3310263

- 1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodyalyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
- 5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl. durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige
- 10 Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierete, lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden Eigenschaften besitzt.
- 15

- Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.
- 20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

- Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise Lebertoxine, zu entfernen. Dabei wird durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungslösung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen enthält, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die
- 30 lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer
- 35

Correspondence  
GPO Box 1074  
Brisbane QLD 4001  
Australia

Offices  
Brisbane  
Gold Coast

ABN 16 251 059 175

Brisbane Office  
Level 26, MLC Building  
239 George Street, Brisbane  
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555  
+61 7 3221 8761  
Facsimile +61 7 3229 3384  
+61 7 3229 6598  
Email mail@cullens.com.au  
Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. EICHBERGER \*  
B.Sc. Elec. GradDipP FIPTA  
CLAUDE ANESE \*\*  
B.Sc. Hon. M.Bi.Sc. DipLaw FIPTA  
RONALD A. HALLOWAY \*\*  
M.Sc. Hon. DipTech MIRACI IP FIPTA  
IAN de JONGE \*\*  
B.Sc. Hon. PhD DipTech MIRACI FIPTA  
KENNETH G. FINNEY \*\*  
B.Sc. Hon. PhD GradDipP FIPTA

ALISON M. McMILLAN \*\*  
B.Sc. Hon. M.Sc. PhD GradDipP  
MIRACI FIPTA  
ELISA McCUTCHEON \*\*  
Litt. BSc FIPTA  
BARRY JAMES  
Assoc. NZIMechl. FNZIEA  
WENDY DEAR  
MILITB Hon. BCL

GINT SHINS  
B.Sc. Hon. PhD  
DAVID MORGAN  
B.Sc. Elec. Hon.  
IRENE ELLUL  
BIL Practice Manager



3310263

CULLEN &amp; CO.

— Patent &amp; Trade Mark Attorneys —

- 1 Herstellung sind beispielsweise in den deutschen Patent-  
schriften 16 19 867, 22 22 067, 25 18 742, 21 48 098,  
24 34 550 sowie den US-PSen 34 10 794, 37 79 907 u.dgl.  
beschrieben.

5

- Im vorstehenden Enzymreaktor wird eine wässrige Lösung,  
die die abzutrennende lipophile Substanz enthält, mit  
einer Emulsion vermischt, die, wie vorstehend erläutert,  
aus einer Vielzahl von Tröpfchen besteht, deren Oberflä-  
10 che die Flüssigmembran aufweist. Als Reinigungslösung  
enthalten diese Tröpfchen beispielsweise eine Enzymlö-  
sung, die die lipophilen Substanzen in eine wasserlös-  
liche Form überführen kann. Legt man beispielsweise Phe-  
nol oder Naphtol in flüssiger Lösung vor und vermischt  
15 diese Lösung mit dieser Emulsion, so stellt man fest,  
daß das lipophile Phenol die lipophile Flüssigmembran-  
schicht durchdringt, von der Enzymphase aufgenommen und  
in dieser durch entsprechende enzymatische Umwandlung in  
ein hydrophiles Reaktionsprodukt umgewandelt wird, das  
20 nicht mehr durch die hydrophobe Membran rückdiffundieren  
kann. Somit kann eines der schädlichsten Toxine aus dem  
System durch Extraktion mit Hilfe einer Flüssigmembran  
entfernt werden.

25

- Obwohl die Extraktion mit der Flüssigmembrantechnik zu-  
nächst als besonders vorteilhaft erscheint, weist sie  
den Nachteil auf, daß die eingesetzten Emulsionen na-  
türlich von dem zu reinigenden System abgetrennt werden  
müssen, was zunächst einen zusätzlichen Arbeitsschritt  
30 darstellt.

- Die Abtrennung der Emulsion erfolgt entweder durch die  
natürliche Trennung zweier Phasen, durch Zentrifugieren  
oder durch Zusatz eines emulsionsbrechenden Mittels.  
35 Während im ersten Fall nicht sichergestellt ist, daß  
Restbestände der Emulsion in dem zu reinigenden System  
zurückbleiben, wird im zweiten Fall das gesamte System  
hohen Zentrifugalkräften unterzogen, die insbesondere

## Correspondence

GPO Box 1074  
Brisbane QLD 4001  
Australia

## Offices

Brisbane  
Gold Coast

Level 26, MLC Building  
239 George Street, Brisbane  
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555

+61 7 3221 8761

Facsimile +61 7 3229 3384

+61 7 3229 6598

Email mail@cullens.com.au

Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. EICHERGER

B.E. Lic. Grad/Aust. FIPLA

CLAUDE ANNE

B.E. Hon. / M.B.A. / Dip.Law. FIPLA

RONALD A. HALIDAY

M.B.A. / Hon. / Dip.Law. / FIPLA

IAN de JONGE

B.E. Hon. / B.D. / Dip.Law. / FIPLA

KENNETH G. FINNEY

B.E. Hon. / B.D. / Grad.Dip. FIPLA

ALISON M. McHILLAN

B.E. Hon. / M.B.A. / B.D. / Grad.Dip. FIPLA

MIRACLI FIPLA

ELISA McCUTCHEON

L.B. B.E. FIPLA

BARRY JAMES

Ass. NZ/Mch. / FIPLA

WENDY DEAR

M.B. L.B. Hon. / FIPLA

GINT SHINN

B.E. Hon. / B.D.

DAVID MORGAN

B.E. Hon.

IRENE ELLUL

B.E. Practice Manager



CULLEN & CO.

— Patent & Trade Mark Attorneys —

3310263

- 1 bei biologischen Flüssigkeiten, wie Blut, zur Zerstörung  
der Blutkörperchen führen. Auch der Einsatz von emul-  
sionsbrechenden Mitteln ist bei biologischen Flüssigkei-  
ten nicht angebracht, da diese selbst im wesentlichen  
5 toxisch sind und somit für diese Zwecke nicht eingesetzt  
werden können.

- Auch die natürliche Trennung der Emulsion von einem wäss-  
rigen System hat sich gerade bei biologischen Flüssigkei-  
10 ten als nicht durchführbar erwiesen, da die Folgeerschei-  
nungen nicht zu übersehen sind, wenn derartige Flüssig-  
keitsmembran-Emulsionen direkt mit Blut in Berührung ge-  
bracht werden und evtl. Restbestände der die Flüssigmem-  
bran bildenden Flüssigkeit im Blut zurückbleiben.

- 15 Demzufolge liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein  
Verfahren der eingangs erwähnten Art zu schaffen, mit  
dem kontinuierlich lipophile Stoffe aus einem wässrigen  
System entfernt werden können, ohne daß eine Vermischung  
20 des wässrigen Systems mit der zu extrahierenden Flüssig-  
keit stattfindet.

- Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine  
Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, mit der das vor-  
25 stehende Verfahren durchführbar ist.

Diese Aufgaben werden durch die Erfindung gelöst.

- 30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Entfernung  
von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbeson-  
dere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu rei-  
nigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine  
Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden  
und die dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Reini-  
35 gungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist zunächst im wesent-  
lichen das gleiche Trennverhalten wie die bekannte

Correspondence  
GPO Box 1074  
Brisbane QLD 4001  
Australia

Offices  
Brisbane  
Gold Coast

ABN 16 251 059 175

Brisbane Office  
Level 2 of MLC Building  
239 George Street, Brisbane  
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555  
+61 7 3221 8761  
Facsimile +61 7 3229 3384  
+61 7 3229 6598  
Email mail@cullens.com.au  
Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. EICHERGER  
CLAUDE ANESE  
RONALD A. HALIDAY  
IAN de JONGE  
KENNETH G. FINNEY

ALISON M. McHILLAN  
ELISA McCUTCHEON  
BARRY JAMES  
WENDY DEAR

GINT SHINS  
DAVID MORGAN  
IRENE ELLUL

Patent and Trade Mark Attorneys Australia and New Zealand Local Practitioner \* Partner # Associate

1 Flüssigmembrantechnik auf, ohne jedoch dessen Nachteile zu besitzen. Es werden also hochselektiv lipophile Stoffe aus wässrigen Lösungen abgetrennt und aus dem gesamten System entfernt.

5

Es weist gegenüber der Flüssigmembrantechnik den Vorteil auf, daß keine Emulsionen hergestellt werden müssen, daß also die Einverleibung der Reinigungsflüssigkeit in eine Flüssigmembranphase entfällt und auch keine Emulsionen mit der zu reinigenden Lösung vermischt werden müssen. Damit entfällt auch eine Abtrennung der Emulsion von dem zu reinigenden System, so daß keine schädlichen Wirkungen auftreten können.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren wird folgendermaßen durchgeführt:

20

Die zu reinigende wässrige Lösung, beispielsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, wird an einer polymeren Membran entlanggeführt, wobei es möglich ist, eine Membran mit polaren oder unpolaren Eigenschaften einzusetzen. Dieser Verfahrensschritt unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der Flüssigkeitsführung auf der Blutseite bei der Hämodialyse oder Hämofiltration.

25

Auf der anderen Seite der Membran wird jedoch im Gegensatz zur Hämodialyse, bei der ein wässriges System eingesetzt wird, als Reinigungsflüssigkeit ein im wesentlichen lipophiles Lösungsmittel eingesetzt, dessen Lösungsvermögen für lipophile Stoffe erheblich über dem von Wasser liegt.

30

An der hydrophoben Membran entsteht durch das Vorbeileiten unterschiedlicher Flüssigkeiten eine Phasengrenzschicht, da die Membran eine Barriere darstellt und in einer bevorzugten Ausführungsform die beiderseitig vorliegenden Flüssigkeiten ineinander im wesentlichen nicht lösbar sind. Aufgrund des vorliegenden Konzentrations-

35

- 1 gefälles permeieren die im wässrigen System, beispiels-  
weise Blut, vorliegenden lipophilen Substanzen, beispiels-  
weise die vorstehend genannten Lebertoxine, durch die  
hydrophobe Membran und durch die Phasengrenzschicht und  
5 werden von der Reinigungsflüssigkeit aufgenommen, die die-  
se Stoffe erheblich besser solvatisiert als die wässrige  
Lösung.

- 10 Anschließend wird die Reinigungsflüssigkeit entweder so-  
lange im Kreis geführt, bis ihre Aufnahmefähigkeit für  
die lipophilen Substanzen erschöpft ist, also das Konzen-  
trationsgefälle zwischen den beiden Flüssigkeiten ausge-  
glichen ist, und anschließend ausgetauscht oder aber wäh-  
rend der Extraktion der lipophilen Substanzen stetig von  
15 diesen befreit, beispielsweise durch Adsorption dieser  
Substanzen an entsprechenden Adsorbenzien, elektrochemi-  
sche Abtrennung, chemische Umsetzung oder Ausfällung die-  
ser Substanzen u.dgl.

- 20 Nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren  
ist die zu reinigende Flüssigkeit im wesentlichen von den  
abzutrennenden lipophilen Stoffen befreit und kann  
wünschgemäß wieder eingesetzt werden.

- 25 Es spielt dabei, wie vorstehend erläutert, keine nennens-  
werte Rolle, welche Polaritätseigenschaften eine Membran  
besitzt, sofern sichergestellt ist, daß wenigstens eine  
der beiden Flüssigkeiten die Membran benetzt. Da im Re-  
gelfall Wasser als polares Lösungsmittel auf der Seite  
30 der zu reinigenden Lösung und ein unpolares Lösungsmit-  
tel, das in Wasser im wesentlichen nicht lösbar ist, vor-  
liegen, wird eine dieser Flüssigkeiten die Membran be-  
netzen, so daß die Membranöffnungen durch eines der bei-  
den Lösungsmittel gefüllt ist. Da die benetzende Flüssig-  
35 keit zugleich in aller Regel in einem dünnen Film auf  
die unmittelbar der anderen Flüssigkeit zugewandten Ober-  
fläche der polymeren Membran aufziehen wird, stehen die  
beiden Flüssigkeiten in Form einer im wesentlichen zwei-



1 dimensionalen Grenzschicht unmittelbar in Berührung, so  
daß die zu extrahierenden lipophilen Stoffe aus der wäss-  
rigen Lösung in die Reinigungsflüssigkeit diffundieren  
und somit entfernt werden können.

5

Nach der Reinigung kann die Membran bzw. ein aus einer  
Vielzahl von Membranen hergestelltes Filter wie die Rei-  
nigungsflüssigkeit weggeworfen werden, ohne daß es einer  
speziellen Aufbereitung bedürfte.

10

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Ausführungsformen sind  
in der Zeichnung unter Bezugnahme auf die Beschreibung  
erläutert.

15

Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Reinigungseinheit  
der Erfindung

20

Fig. 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungs-  
einheit unter Darstellung der benetzten Membran

Fig. 3 einen weiteren vergrößerten Ausschnitt aus der  
Reinigungseinheit gemäß der Erfindung unter  
Herausstellung der benetzten Membran  
und

25

Fig. 4 eine schematische Ansicht der erfindungsgemäßen  
Vorrichtung zur Reinigung von wässrigen Lösungen.

30

Zu den in wässrigen Lösungen gelösten Stoffen, die nach  
dem Verfahren der Erfindung abgetrennt werden können,  
gehören im wesentlichen lipophile Stoffe, die anorgani-  
scher oder organischer Art sein können. Unter lipophilen  
Stoffen werden auch solche Stoffe verstanden, die glei-  
chermaßen in polaren und unpolaren Flüssigkeiten löslich  
sind. Es sind sogar solche Stoffe darunter zu verstehen,  
die erheblich besser in Wasser löslich sind als in un-  
polaren Lösungsmitteln, jedoch noch in den letzteren  
eine begrenzte Löslichkeit besitzen. Die Grenze ist je-

35

1 doch dann erreicht, wenn bei der Durchführung des erfin-  
dungsgemäßen Verfahrens praktisch keine nennenswerte Ex-  
traktion der zu extrahierenden Stoffe mehr stattfindet.  
Dabei spielt es erfindungsgemäß keine wesentliche Rolle,  
5 ob diese Stoffe neutral, sauer oder basisch sind, sofern  
sie in der Reinigungsflüssigkeit zumindest im geringen  
Umfang löslich sind.

Bei Verwendung von Blut als zu reinigender Phase, bei-  
spielsweise zur Abtrennung der beim Leberversagen auftre-  
tenden Toxine oder von dem Blut gelösten Arzneimitteln,  
wird man als Reinigungsflüssigkeit eine solche Flüssig-  
keit wählen, die einerseits die Toxine wenigstens etwas  
zu solvatisieren vermag, andererseits jedoch für den Pa-  
15 tienten unschädlich ist und das Blut nicht angreift. Ins-  
besondere werden solche Flüssigkeiten eingesetzt, die ein  
erheblich besseres Lösungsvermögen gegenüber den zu ex-  
trahierenden Stoffen aufweisen als das Blut selbst  
und überdies aus pharmakologischen Gesichtspunkten unbe-  
denklich sind. Besonders bevorzugt sind als Reinigungs-  
20 mittel der eben erwähnten Art solche Lösungsmittel, die  
in Wasser nicht löslich sind. Unter in Wasser nicht lös-  
lichen Lösungsmitteln werden solche Lösungsmittel ver-  
standen, die in Wasser höchstens zu 1 - 2 Vol.-% löslich  
25 sind. Hierzu gehören höherkettige Kohlenwasserstoffe,  
beispielsweise Paraffine oder Isoparaffine, halogenierte  
Kohlenwasserstoffe, Ether, höhere oxigenierte Verbindun-  
gen, wie Alkohole, Ketone, Säuren und Ester. Weiterhin  
können hierfür Siliconöle, Öle pflanzlichen und tieri-  
30 schen Ursprungs, Naphtene und Aromaten mit einem Moleku-  
largewicht bis 1000 verwendet werden.

Bevorzugt sind für die Anwendung beim Menschen stark  
raffinierte Mineralöle, zu denen auch die Paraffinkoh-  
35 lenwasserstoffe gehören. Weiterhin können Öle pflanzli-  
chen und tierischen Ursprungs, wie Sojabohnenöl, Baum-  
wollsaatöl u.dgl. eingesetzt werden. Diese Öle können  
auch im stark hydrierten Zustand in vorteilhafter Weise

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**